Paris 1972 N°

Année 1972

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

51

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Denise Marie-Joseph RIFFAUD

NEE LE 14 JANVIER 1941 A MARIGOT (MARTINIQUE)

Préseniée et soutenue publiquement le 1972

LES ACCIDENTS NEUROLOGIQUES DE LA DIPHENYLHYDANTOINE CHEZ LES SUJETS TRAITES PAR LES ANTI-TUBERCULEUX.

(A propos d'une observation personnelle)

PRESIDENT : MONSIEUR MANIGAND, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP
8 rue Dante-PARIS Vé

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549217_0036

Année 1972 *N°*

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Denise Marie-Joseph RIFFAUD

NEE LE 14 JANVIER 1941 A MARIGOT (MARTINIQUE)

Préseniée et soutenue publiquement le 1972

LES ACCIDENTS NEUROLOGIQUES DE LA DIPHENYLHYDANTOINE CHEZ LES SUJETS TRAITES PAR LES ANTI-TUBERCULEUX.

(A propos d'une observation personnelle)

PRESIDENT : MONSIEUR MANIGAND, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8 rue Dante-PARIS Vé

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS,

A MA MARRAINE,

Toute ma profonde reconnaissance pour

leur aide, leur soutien et leur affection

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur G. MANIGAND

qui m'a inspiré cette thèse
et m'a aidé dans mon travail.
Qu 'il trouve ici l'expression
de ma vive reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur DECOURT
Monsieur le Docteur LE BEAU
Monsieur le Docteur EDELMAN
Monsieur le Professeur KOURILSKY
Monsieur le Docteur VIGNALOU
Monsieur le Professeur THIEFFRY
Monsieur le Docteur P. DEBRAY

qui nous ont conseillé
durant nos études médicales.
Qu'ils trouvent ici mes
remerciements les plus respectueux
et ma profonde gratitude.

INTRODUCTION

Les accidents dûs à la diphénylhydantoïne sont bien connus, qu'il s'agisse de surdosages thérapeutiques ou d'intoxication accidentelle ou volontaire. Très remarquables, en revanche, sont les manifestations toxiques apparaissant pour une posologie correcte, modérée, et depuis longtemps parfaitement tolérée, chez des sujets soumis à un traitement par certains médicaments anti-tuberculeux..

Ces accidents sont remarquables par de nombreux points :

- sur le plan clinique :
par leur corrélation avec la concentration sanguine de la diphénylhydantoïne.
- sur le plan évolutif :
par leur régression rapide sous l'influence de l'arrêt ou même de la seule diminution de ce médicament.
- sur le plan étiologique :
par leur apparition chez certains sujets seulement ; et parmi les malades soumis à une telle association médicamenteuse, seule les "inactivateurs lents" pour l'isoniazide s'avèrent exposés à ces complications.
- sur le plan physiopathologique :
par l'intervention d'un trouble métabolique particulier à l'origine de ces faits : à savoir un défaut de parahydroxylation, de la diphénylhydantoïne dont le taux sanguin s'élève alors suffisamment, même avec une posologie modérée, pour entraîner des troubles neurologiques.
- sur le plan théorique :
par l'exemple offert d'une interférance médicamenteuse, dont les conséquences fâcheuses méritent d'être désormais bien connues et doivent à l'avenir être aisément évitées.

A propos d'une observation recueillie dans le Service du Professeur Deparis, nous vous proposons de rappeler l'ensemble de ces faits qui illustrent une nouvelle fois le danger de certaines incompatibilités.

Nous tenons à exprimer au Professeur Deparis, qui nous a permis d'utiliser ces précieux documents, l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude.

HISTORIQUE

L'emploi thérapeutique de la diphénylhydantoïne est basé sur les propriétés anti-convulsivantes qui furent décelées par Merritet Putnam en 1938.

L'acide para-aminosalicylique synthétisé depuis 1902 vit ses propriétés anti-tuberculeuses mises en évidence en Suède par Lehmann en 1946. En 1947, en France, Paraf et son école l'utilisent avec succès et démontrent son activité clinique.

L'activité anti-tuberculeuse de l'isonicotinyl-hydrazine ne fut découverte qu'en 1952 par Fox, alors que ce dérivé avait été obtenu par synthèse quarante ans auparavant.

La cyclosérine fut découverte de façon indépendante et simultanée par trois laboratoires américains différents : Hoffman, Laroche, Mereck et Pfizer à partir de plusieurs streptomyces. La cyclosérine ou D. amino 4 iso-oxazolidone fut obtenue par la suite par synthèse.

En 1962, Murray F.J. note des réactions réversibles à type de somnolence, incoordination lors de l'association de l'isoniazide et de la diphénylhydantoïne. Et il suggère que l'isoniazide potentialise l'action de la diphénylhydantoïne.

Les travaux de Kutt et Winters Mac Dowell étudient en 1964 le métabolisme de la diphénylhydantoïne, ses accidents toxiques en corrélation avec le taux sanguin dont la cause serait due à une insuffisance de la parahydroxylation. L'inhibition de cette dernière peut apparaître lors de l'association d'un traitement anti-tuberculeux.

En 1968, une étude expérimentale fut faite chez le Rat par Kutt et Verebely K.

En France, les observations de Manigand, Thieblot et Deparis, de Baudin, Pepin, Decroix et Vernant sont venues récemment illustrer ces faits et attirer l'attention sur les mesures préventives capables d'éviter de tels accidents.

OBSERVATION

M. B..., 39 ans, est admis à l'hôpital de Bicêtre le 23 juin 1970 pour pleurésie gauche avec fièvre à 39° et altération de l'état général.

Deux ordres d'antécédents retiennent l'attention : une comitialité de l'enfance due à une anoxie néonatale, traitée depuis 1960 par phénobarbital (26 cg) et diphénylhydantoïnate de sodium (400 mg). Une tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire bilatérale en 1958, traitée pendant vingt mois sans incident, alors que le malade ne prenait à cette période que 100 mg de méphénytoïne associés au phénobarbital.

Ce caractère séro-fibrineux de la pleurésie, l'altération importante de l'état général, l'asthénie extrême associée à une deshydratation, une pigmentation entrainée, une hyponatrémie (120 mg/l) font redouter une rechute de tuberculose avec insuffisance surrénale.

C'est pourquoi le 30 juin 1970, après culture de l'expectoration du liquide pleural et biopsie de plèvre, le malade reçoit, outre un traitement de réhydratation, 750 mg d'isoniazide et 1,5 g d'éthambutol par jour.

Le 28 juillet, apparaissent des troubles de la marche avec sensation d'ébriété, rétropulsion et des troubles digestifs : anorexie, vomissement.

Le 30 juillet, alors que la température est normale, le malade présente :

1°° - Des troubles neurologiques

Grand syndrome cérébelleux statique et cinétique avec impossibilité non seulement de la marche mais de la station et incoordination segmentaire bilatérale, intense au point d'empêcher le malade

de porter les aliments à la bouche. On note un nystagmus horizontal-bilatéral et un nystagmus vertical ; ainsi que des troubles de la conscience : bradypsychie, légère obnubilation et somnolence.

2°) - une atteinte hépatique

Subictère avec présence de sels et de pigments biliaires dans les urines ; le foie et la rate ne sont pas palpables ; il n'y a ni prurit ni fièvre ni adénomégalie, ni éosinophilie sanguine.

Les examens biologiques.

Bilirubine totale 43 mg/l ; libre : 16 ; conjuguée : 27
Transaminases GP 125 U.F.
fer sérique 350 p.100
Cholestérol total 1,90 g/l
Protides totaux 68 g/l A/G 1,13
Taux de prothrombine 100 p. 100
Mac Lagan 16 U. Hanger +
Phosphatases alcalines 56 UI
Azotémie 0,23 g/l
Glycémie 0,90g/l

. Laparoscopie : foie un peu gros, lisse, pâle dont l'aspect évoque une hépatite.

. Ponction biopsie du foie : la plupart des hépatocytes paraissent normaux, mais certains d'entre eux ont un noyau estompé et un protoplasma particulièrement granuleux et ces éléments pourraient témoigner d'une hépatite ; il existe d'autre part quelques images de stase biliaire.

Le 5 août 1970, le traitement par diphénylhydantoïnate de sodium et par isoniazide et éthambutol est arrêté. En deux jours, le syndrome cérébelleux régresse au point de permettre la marche, et l'obnubilation s'efface rapidement ; toute anomalie neurologique s'efface au quatrième jour. Le subictère régresse en une semaine et les perturbations fonctionnelles hépatiques disparaissent en deux semaines.

LES ACCIDENTS NEUROLOGIQUES DE LA DIPHENYLHYDANTOINE

I - ETUDE CLINIQUE

L'ataxie et l'incoordination cérébelleuse, le nystagmus, les troubles de la conscience sont les signes principaux.

A - Dans l'atteinte légère, le malade peut se plaindre d'instabilité à la marche, de maladresse des mains, troubles qui apparaissent après une période de repos : le matin au réveil ou après la sieste. L'adulte comme l'enfant titube, trébuche, donne l'impression d'ébriété. Le tremblement, l'adiadocosinésie et la difficulté de garder la station debout (astasie) témoignent d'une atteinte cérébelleuse.

Le nystagmus de type central horizontal, bilatéral, souvent également vertical peut être facilement observé dans le regard latéral. Il peut être présent de façon intermittente dans les formes légères.

Le malade peut se plaindre aussi de vision trouble, de diplopie et l'examen peut montrer une mydriase bilatérale.

B - Dans les formes graves

a) - Les signes cérébelleux : instabilité de la démarche, adiadococinésie, incoordination, parole explosive sont plus sévères et rendent impossibles la marche et même la station , voire possibilités de chutes qui, mal interprétées peuvent entraîner des erreurs de diagnostic, car, les attribuant à des accidents épileptiques, on augmente la posologie, on observe une aggravation des signes.

b) - Le nystagmus bilatéral est intense souvent même spontané.

c) - Les troubles du comportement sont très intenses : tendance à la dépression. Irritabilité, agitation ; alternance de crises d'excitation et d'abattement avec sommeil profond.

d) - Les troubles de la conscience ou de l'idéation : bradypsychie, obnubilation, état sterporeux ou confusion mentale.

e) - des crises convulsives,

f) - des neuropathies périphériques.

II - ETUDE ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUE

Lorsque la diphénylhydantoïne entraîne des signes cliniques d'intoxication aiguë ou chronique, quelques modifications à l'électro-encéphalogramme sont observées. Dans la forme légère, on note un ralentissement du rythme de base, et l'apparition d'ondes lentes diffuses évocatrices d'une encéphalopathie toxique.

III - ETUDE DE SIGNES EN FONCTION DES TAUX SANGUINS

Les signes d'intoxication de la diphénylhydantoïne apparaissent avec une posologie de 500 mg ou plus. Les signes neurologiques habituels : nystagmus, ataxie, vertige, dysarthrie, trouble du comportement, dépendant du taux sanguin : plus le taux sanguin est élevé, plus les signes sont sévères.

Butchal et al ont montré que les symptômes légers peuvent se voir avec des taux sanguins de 15 µg/ml et les symptômes sévères au-dessus de 30 µ g/ml.

Henn Kutt et Winters notent une relation entre les signes d'intoxication et les taux sanguins de la diphénylhydantoïne. Son étude fut faite chez trente deux patients dont le taux sanguin oscillait entre 23 µ g et 89 µ g/ml.

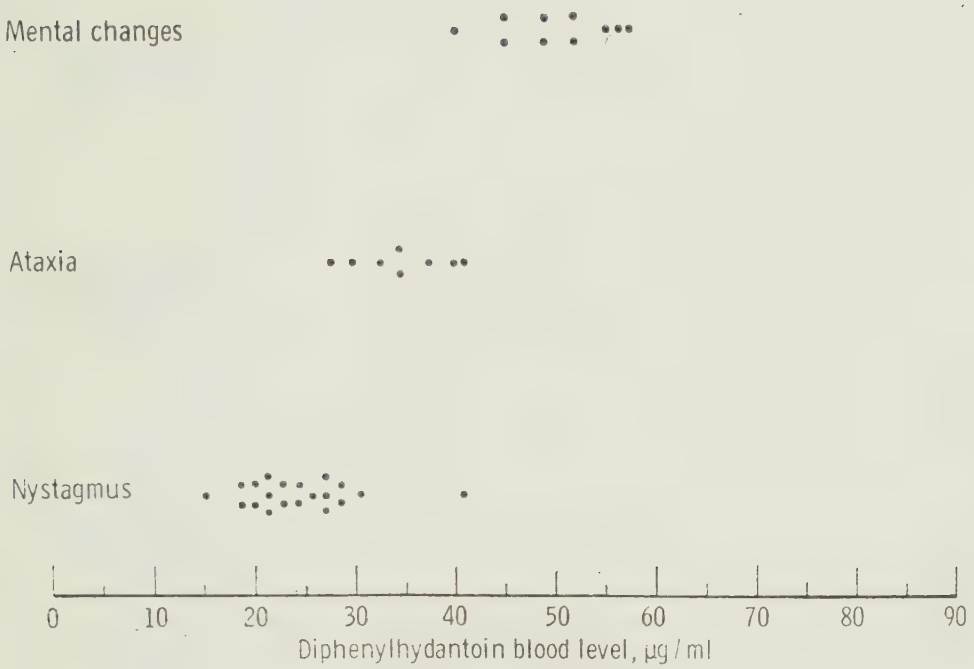


Fig. 1.—The onset of nystagmus, ataxia, and mental changes in relationship to diphenylhydantoin blood levels

Kutt et al

La figure ci-dessus montre que :

a) - les troubles de la conscience et de l'idéation apparaissent lorsque le taux sanguin du produit non métabolisé atteint des chiffres égaux ou supérieurs à 40 µg/ml.

b) - l'ataxie se voit avec des taux sanguins de 30 µg/ml.

c) - le nystagmus dans le regard latéral pour des taux sanguins compris entre 15 µg et 25 µg/ml. Les caractéristiques et l'intensité du nystagmus changeaient avec l'élevation des taux sanguins. Les malades ayant un taux de 20 µg présentent tous un nystagmus (voir fig. ci-après).

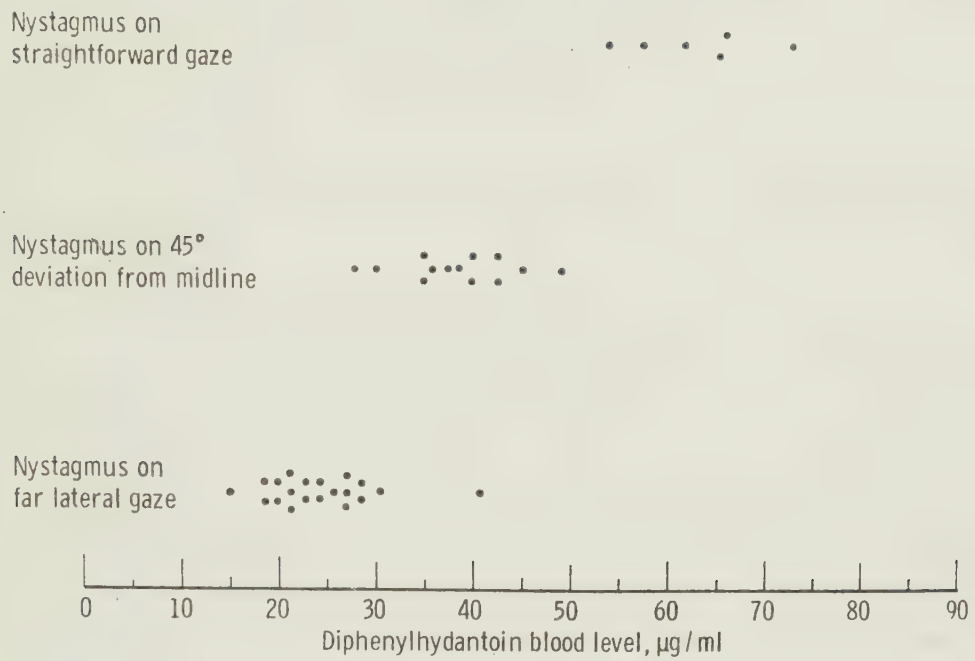


Fig 2.—The characteristics of nystagmus at various diphenylhydantoin blood levels.

A 30 µg/ml, on pouvait l'obtenir avec une rotation de 45° et à 50 µg/ml et plus, un nystagmus horizontal et spontané.

Les troubles de la démarche commençaient à se voir avec des taux sanguins de 30 µg/ml. Les sujets étaient tous ataxiques avec des taux de 40 µg/ml. Deux malades, avec des taux de plus de 60 µg/ml, étaient si ataxiques qu'ils furent incapables de se tenir assis.

Les manifestations les plus fréquentes du ralentissement intellectuel furent un état léthargique, une incapacité de se concentrer. Certains eurent des idées confuses et furent désorientés avec des taux sanguins de 60 µg/ml. Il faut noter qu'un patient ayant un taux sanguin de 89 µg/ml ne se plaignit que d'incapacité de concentration. A des taux identiques, l'atteinte était plus sévère chez le sujet plus âgé.

En général, plus le taux sanguin est élevé, plus les signes sont sévères.

LES AUTRES ACCIDENTS DE LA DIPHENYLHYDANTOINE

Nous ne ferons que rappeler la possibilité d'autres accidents :

a) - la gingivite hypertrophique

1 % des cas, légère ou sévère ne nécessite pas l'interruption du traitement.

b) - des troubles digestifs : nausées, vomissements, constipation.

c) - le rash morbilliforme se voit chez moins de 1 % des cas et dans les 10 à 14 premiers jours du traitement si l'éruption réapparaît à la reprise de la diphénylhydantoïne, il doit être supprimé.

d) - l'hirsutisme, surtout chez le sujet jeune est peu génant.

e) - l'atteinte des organes hématopoiétiques, rare avec le risque d'agranulocytose qui survient en général deux semaines après le début du traitement ; la possibilité d'une anémie mégaloblastique due à une déficience en acide folique doit enfin être rappelée.

LES ACCIDENTS NEUROLOGIQUES AU COURS DES TRAITEMENTS ANTI-TUBERCULEUX CHEZ LES SUJETS SOUMIS A LA DIPHENYLHYDANTOINE

I - FREQUENCE DES ACCIDENTS (5)

Le syndrome d'intoxication par la diphénylhydantoïne avec nystagmus, ataxie, vertige, survient plus fréquemment chez les patients qui prennent la diphénylhydantoïne en association avec certains médicaments anti-tuberculeux : isoniazide, acide para-amino-salicylique, cyclosérine que chez les épileptiques recevant seulement les dérivés de l'hydantoïne. De plus ces troubles apparaissent pour une posologie de l'anti-convulsivant en général bien supportée.

Tous les sujets prenant cette association médicamenteuse ne présentent pas les signes d'intoxication. Seuls ceux qui ont une susceptibilité particulière sur laquelle nous reviendrons sont concernés par ces faits. Une étude faite à Manson state school sur 630 patients, citée par Kutt et Verebely révèle un pourcentage de 10 %.

II - MODALITE DE L'ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

La dose thérapeutique de l'hydantoïne qui contrôle les crises sans signes d'intoxication est au-dessous de 8 ans / mg 1 kg/jour, et au delà de 3 à 5 mg/kg/jour, soit environ 300 mg/jour chez un adulte.

1°) - Certains sujets qui avaient bien toléré leur traitement anti-épileptique pendant des années aux doses habituelles, présentent des signes d'intoxication de l'association de la thérapeutique anti-tuberculeuse. Peu importe le temps d'administration de la diphénylhydantoïne avant le traitement anti-tuberculeux.

2°) - Enfin, c'est parfois à titre de traitement préventif de crises comitiales qu'est donnée la diphénylhydantoïne, chez des sujets traités par la cyclosérine dont on connaît le risque dans ce domaine.

III - CHRONOLOGIE DES TROUBLES

Les signes d'intoxication n'apparaissent pas immédiatement, mais dans la deuxième ou troisième semaine après le début de l'association médicamenteuse en concomittance avec une élévation anormale des taux sanguins : 20 µg/ml ou plus, et une diminution du 5 phényl 5' parahydroxyphénylhydantoïne (H.P.P.H.). L'apparition de ces troubles demande donc une période de latence du fait de l'effet cumulatif de l'hydantoïne.

La courbe ci-dessous illustre l'étude du taux sanguin du diphénylhydantoïne et des signes cliniques en fonction du temps. Cette observation est rapportée par Kutt dans la revue "Neurology" (5)

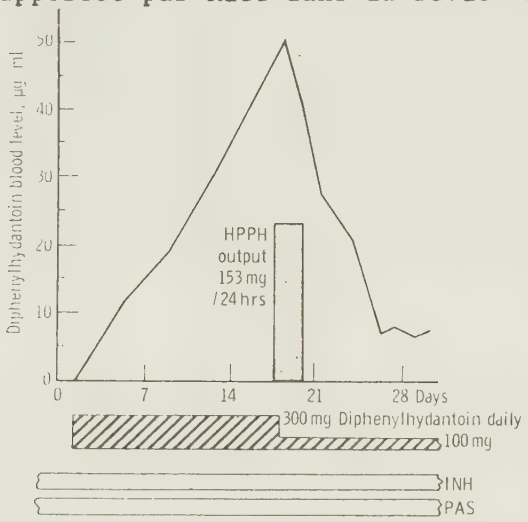


Fig. 3. The graph illustrates diphenylhydantoin blood levels in a patient treated for tuberculosis for several weeks with INH and PAS who, because of the development of seizures, was given, in addition, 300 mg. of diphenylhydantoin daily. The bar represents the HPPH output. Note the continuous rise of diphenylhydantoin blood level after the onset of its administration and a relatively low HPPH output.

Il s'agit d'un blanc de 62 ans, 59 kg, aux fonctions hépatiques normales, tuberculeux, traité à l'isoniazide et l'acide para-amino-salicylique. Trois mois après, il fait des crises d'épilepsie dont la thérapeutique fut de 300 mg de diphénylhydantoïne. Au bout de deux semaines, on note une démarche chancelante, vision trouble, somnolence ; les symptômes s'accentuent, la marche devient difficile

et un nystagmus apparaît. Le taux sanguin du diphénylhydantoïne non métabolisé s'éleva progressivement pour atteindre le chiffre de 52 µg/ml et l'élimination urinaire de 5 phényl 5'parahydroxy- phénylhydantoïne (HPPH) diminua. On passe à 100 mg/jour, les signes d'intoxication diminuent d'intensité pour disparaître ; le taux sanguin chute et se stabilise aux environs de 8 à 10 µg/ml.

IV - EVOLUTION

Un des faits essentiels est que tous ces accidents sont réversibles au bout de trois à quatre jours par diminution de la posologie ou par arrêt du médicament. Dans le cas d'une intoxication chronique où le sujet passe progressivement à la forme sévère, la réversibilité est plus lente et fonction du temps d'installation des symptômes. Le fait que de petites quantités de diphénylhydantoïne 100 à 200 mg/jour rétablissent des taux sanguins normaux et conservent une action thérapeutique efficace suggère une diminution du seuil pour le métabolisme de la diphénylhydantoïne.

LES MEDICAMENTS ANTI-TUBERCULEUX

Les médicaments anti-tuberculeux responsables sont :

- l'hydrazide iso-nicotinique
- l'acide para-amino-salicylique
- la cyclosérine.

Parmi ces trois anti-tuberculeux, l'hydrazide iso-nicotinique, l'isoniazide est considéré comme l'inhibiteur le plus puissant. Son pouvoir d'inhibition de la parahydroxylation de la diphénylhydantoïne est du même ordreque le S.K.F. 525 A. La toxicité primaire de l'isoniazide est assez réduite. Les névrites périphériques, l'incident le plus fréquemment observé apparaît le plus souvent chez les "inactivateurs lents". On a signalé des troubles hépatiques, des vertiges et plus rarement des signes nerveux : hyperréflectivité tendineuse, somnolence, paresthésie, euphorie ...

L'acide para-amino-salicylique donne assez souvent des accidents de nature allergique. Les manifestations d'intolérance peuvent se traduire par des troubles digestifs : anorexie, vomissements, brûlure, aérophagie, météorisme, diarrhée ; par des troubles cutanés : dermatite, érythème, prurit ; par des altérations de l'hématopoièse : leucopénie, anémie hémolytique aiguë avec hémoglobinurie, agranulocytose, ou des troubles de la coagulation : hypothrombinémie, purpura par une hépatite.

La cyclosérine provoque chez l'homme des atteintes nerveuses diverses : céphalées, somnolence, convulsions, psychose.

LA PREUVE DE L'INTOXICATION PAR LA DIPHENYLHYDANTOINE

Evaluation du taux sanguin en fonction des dosages de la Diphénylhydantoïne (bibliographie 4).

Selon les travaux de Henn Kutt (déc. 1964), la courbe ci-dessous montre la réponse d'un sujet sain qui recevait une dose croissante de Diphénylhydantoïne jusqu'à 10 mg par kg et par jour.

DIPHENYLHYDANTOIN—TOXICITY 645

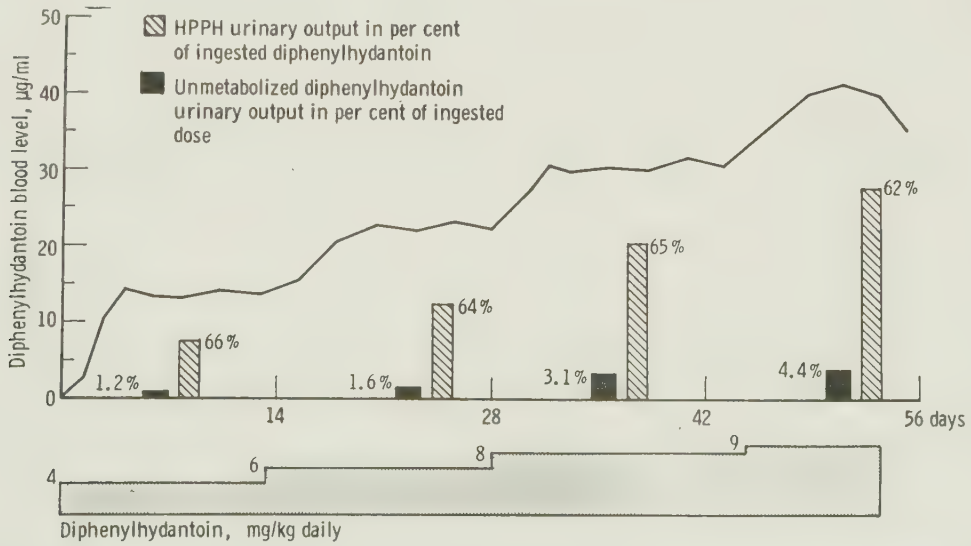


Fig 3.—The curve indicates changes of the diphenylhydantoin blood level in response to increases of dosage in a healthy 42-year-old white female of 66 kg (146 lb) body weight. The bars indicate HPPH and unmetabolized diphenylhydantoin output. No continuous accumulation took place with dosages up to 9 mg/kg body weight.

Le taux sanguin s'éleva puis se stabilisa. Une augmentation progressive de la posologie s'accompagna d'une augmentation comparative des taux sanguins. On obtient une stabilisation des taux sanguins même avec une posologie de 9 mg/kg/jour. Il fut noté une élévation progressive de 5 phényl 5' parahydroxyphénylhydantoïne (H.P.P.H.) allant de 60 % à 75 % de la dose ingérée. Le taux de la diphénydantoïne s'éleva légèrement mais seulement de 1 à 5 %.

Kutt en déduisait que les sujets sains étaient capables de maintenir une balance entre la prise et l'élimination en augmentant la capacité de leur système enzymatique de parahydroxylation. Des taux sanguins toujours élevés étaient requis pour stimuler une production enzymatique.

A la suite d'une étude similaire au cas précédent, le tableau ci-dessous rapporte les chiffres obtenus chez cinq sujets.

646 *ARCHIVES OF NEUROLOGY*

Response of Diphenylhydantoin Blood Level and HPPH Output in Intact Individuals to Graduated Increase of Daily Diphenylhydantoin Dosage

Patient	Body Wt, Kg	Diphenylhydantoin Blood Levels, μg/Ml at Daily Dosage of			Daily Diphenylhydantoin Dosage					
					4 Mg/Kg		6 Mg/Kg		8 Mg/Kg	
		4 Mg/Kg	6 Mg/Kg	8 Mg/Kg	HPPH Mg/24 Hr	HPPH % of Intake	HPPH Mg/24 Hr	HPPH % of Intake	HPPH Mg/24 Hr	HPPH % of Intake
1	42	8	17	28	104	62	159	63	202	60
2	92	6	13		251	68	359	65		
3	75	3	9	17	216	72	333	75	420	70
4	59	5	16	25	139	59	219	62	283	60
5	63	11	21	26	169	67	249	66	333	66

Les taux sanguins varient chez les individus recevant la même dose.

Le même auteur étudia les variations des taux sanguins chez un sujet dont le métabolisme est perturbé.

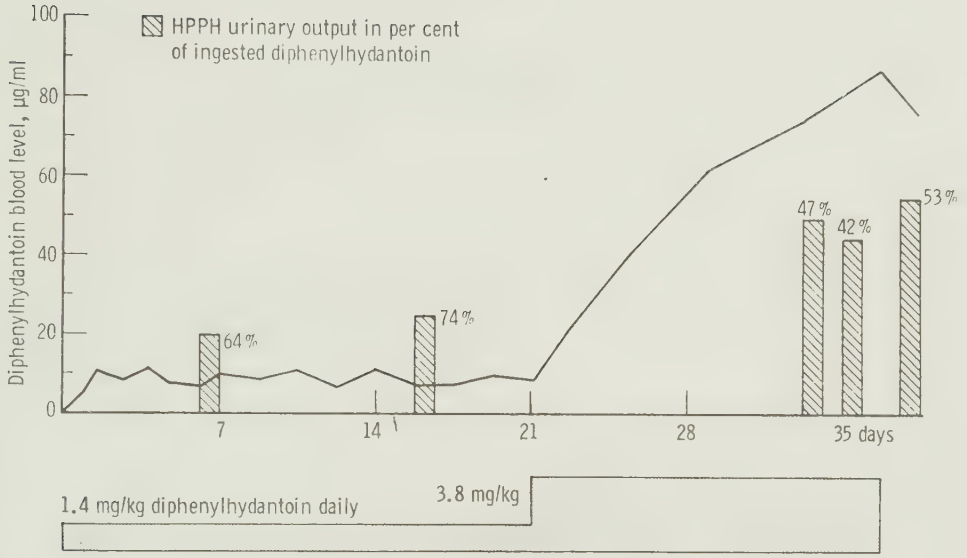


Fig 4.—The curve indicates the diphenylhydantoin blood level in an individual with a congenitally low ceiling for metabolizing the drug. The bars indicate HPPH output. An amount of 1.4 mg/kg is metabolized normally, but 3.8 mg/kg causes a steady accumulation of the unmetabolized drug and the HPPH output is only about 50% of the ingested dose.

Vol 11, Dec, 1964

Il s'agit d'un patient qui métabolisa 1,4 mg/kg de diphénylhydantoïne. L'augmentation de la posologie à 3,8 mg/kg entraîna une accumulation constante du produit. L'élimination de la 5 phényl 5' parahydroxyphénylhydantoïne resta aux environs de 150 mg soit 50 % de la dose ingérée. Le taux sanguin atteignit le chiffre de 80 µg par ml. Aucune balance métabolique ne peut donc être établie. Cet individu avait atteint le maximum de la capacité métabolique et les mécanismes de détoxifications protecteurs avaient failli, et ceci même avec une posologie considérée comme basse.

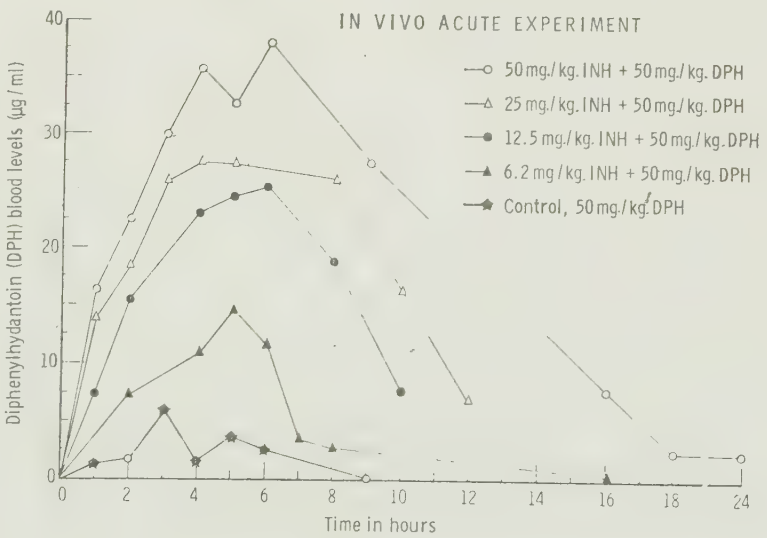
En résumé, une dose initiale de la diphénylhydantoïne entraîne une accumulation traduisant la rétention d'une certaine quantité de la prise journalière. Une balance métabolique s'établit, indiquant une augmentation relative de la production enzymatique. Cette capacité d'augmenter la parahydroxylation est variable selon les individus et peut être très limitée chez certains.

LA PREUVE EXPERIMENTALE

Etude des taux sanguins de la diphénylhydantoïne chez l'animal soumis aux deux médicaments (bibliographie 3)

Henn Kutt fit des expériences sur 72 rats de 200 à 250 g qui furent divisés en série de 12 pour des groupes de contrôle et d'expérience. Les lots de contrôle reçurent une seule injection intra-péritonéale de 50 mg de diphénylhydantoïne par kg de poids ; aux groupes d'expérience, on ajoute des doses différentes d'isoniazide : 6 mg ; 12 mg ; 25 mg ou 50 mg par kg, en injection intra-péritonéale. Des prélèvements sanguins sont faits pour déterminer les taux sanguins de la diphénylhydantoïne.

INHIBITION OF DIPHENYLHYDANTOIN METABOLISM 707



... 1 The ordinate repre-sents blood levels of di-phenylhydantoin in rats; the ab-scissa denotes the time in hours. Control animals (lowest curve) received 50 mg per kilogram of di-phenylhydantoin, a dose which resulted in a peak blood level of 6 µg. per milliliter after three hours and decline to zero by the ninth hour. Note that in-creasing doses of INH were associated with elevated peak blood levels and pro-longed elevations of blood levels.

Les courbes ci-dessus montrent les effets de l'isoniazide sur les taux sanguins de la diphénylhydantoïne.

Le taux sanguin de la diphénylhydantoïne, chez les animaux ne recevant que 50 mg/kg présente un pic de 6 µg, 2 à 4 Heures après

l'administration du médicament et s'annula 9 heures après (ligne avec étoile).

L'administration simultanée de 6 mg d'isoniazide et de 50 mg/kg de diphénylhydantoïne entraîne un taux sanguin dont le pic est plus élevé et qui se maintient plus longtemps. (ligne avec des triangles pleins). L'augmentation des doses d'isoniazide entraîne celle des taux sanguins de la diphénylhydantoïne ainsi que la persistance de ces taux. La persistance prolongée de la diphénylhydantoïne non métabolisée prouve l'inhibition de son métabolisme par l'isoniazide. Cette inhibition dépend de la posologie de l'isoniazide ; il existe donc une relation approximativement linéaire entre ces deux éléments.

LES PROBLEMES PATHOGENIQUES

I - LE METABOLISME DE LA DIPHENILHYDANTOINE DANS L'ORGANISME

La diphénylhydantoïne est absorbée per os à la dose de 0,2 g à 0,6 g par jour chez l'adulte et de 0,1 g à 0,4 g par jour chez l'enfant. L'absorption se fait dans l'intestin grêle ; sa diffusion dans les tissus, le liquide céphalo-rachidien et dans la salive. Chez le sujet normal, une posologie de 4 à 5 mg par kg soit 300 mg par jour donne un taux sanguin de produit non métabolisé de 5 à 15 g par ml. Elle se transforme dans l'organisme par hydroxylation d'un des groupes phénol, réaction enzymatique qui a lieu dans le foie. Le 5 phényl 5' para-hydroxyphénylhydantoïne ou H.P.P.H. est alors conjugué avec l'acide glycuronique et éliminé par le rein. La diphénylhydantoïne se retrouve dans les urines :

a) - sous forme libre de 1 à 5 % de la dose ingérée,

b) - sous forme de 5 phényl 5' parahydroxyphénylhydantoïne de 60 % à 70 % de la dose ingérée,

c) - et les autres métabolites de 20 % à 30 % sont moins bien connus.

La parahydroxylation est le processus important pour la détoxification et l'élimination de la diphénylhydantoïne. Les individus normaux peuvent augmenter leur capacité métabolique et maintenir une balance entre la prise et l'élimination. Toutefois, des doses trop élevées 500 mg/jour entraînent des signes d'intoxication dûs à un surdosage et non à un défaut de tolérance.

II - LES TROUBLES METABOLIQUES INDUITS PAR LES ANTI-TUBERCULEUX

L'isoniazide, l'acide para-amino-salicylique, la cyclosérine perturbent le métabolisme de la diphénylhydantoïne. La cause de cette baisse de tolérance à la diphényl-hydantoïne est due à une interférence

de la parahydroxylation de la diphénylhydantoïne par les anti-tuberculeux. Quand cette réaction importante est perturbée la diphénylhydantoïne s'accumule, le taux sanguin s'élève et les signes d'intoxication apparaissent. L'inhibition de la parahydroxylation par l'isoniazide, l'acide para-amino-salicylique se ferait de façon non compétitive mais le mécanisme d'action reste inconnu.

III - LES CAUSES FAVORISANT L'APPARITION DES TROUBLES NEUROLOGIQUES

1° - Liaison étroite entre les accidents médicamenteux et le métabolisme individuel de l'isoniazide.

L'élévation du taux sanguin de la diphénylhydantoïne ne se voit que chez certains sujets. Cette susceptibilité particulière peut être due au métabolisme de l'isoniazide.

L'isoniazide est transformé au niveau du foie d'une façon plus ou moins rapide, suivant les individus, par un processus d'acétylation qui l'inactive. La population se trouve divisée en deux groupes : les rapides et les lents. Les taux sanguins des inactivateurs rapides de l'isoniazide est de 0,5 à 3 µg/ml six heures après une dose test de 10 mg/kg. Ceux des inactivateurs lents est de 3 à 8 µg par ml, voire 12 µg/ml chez certains six heures après une dose test de 10 mg par kg. Cette capacité d'inactivation de l'isoniazide est une propriété individuelle stable, la vitesse d'acétylation étant liée à des facteurs génétiques.

Il a été démontré par Kutt, Brennam et Coll. que le syndrome d'intoxication à la diphénylhydantoïne se développe seulement dans le groupe des "inactivateurs lents" ; et ce fait est corroboré par les études montrant que des concentrations de l'isoniazide de l'ordre de 15 g par ml inhibent fortement la parahydroxylation in vitro.

Quand l'isoniazide est associé à l'acide para-amino-salicylique, l'inhibition est plus importante que l'addition des actions individuelles. Cette plus grande inhibition de ces deux médicaments associés

serait due à l'effet de l'acide para-amino-salicylique qui maintient une concentration élevée de l'isoniazide par diminution de l'acétylation de l'isoniazide. Ceci a permis d'expliquer les cas d'intoxication qui apparurent seulement quand l'isoniazide et l'acide para-amino-salicylique furent associés et non pris isolément.

Une observation de la littérature offre un exmple de potentialisation des effets de l'isoniazide et de l'acide para-amino-salicylique dans la genèse des accidents des hydantoïnes. Kutt (5) montre que l'isoniazide et l'acide para-amino-salicylique doivent être donnés en association pour causer une accumulation de la diphénylhydantoïne. Il étudia le cas d'un noir de 36 ans, 71 kg, aux fonctions hépatiques normales qui recevait 300 mg de diphénylhydantoïne et 90 mg de phénobarbital depuis plusieurs années sans aucun signe d'intoxication. Les taux sanguins se situaient vers 20 µg/ml (cf. courbe). Il reçut de l'isoniazide pendant trois semaines et le taux sanguin ne changea pas. L'isoniazide est remplacé par l'acide para-amino-salicylique qui est donné pendant quatre semaines sans entraîner de modification du taux sanguin du diphénylhydantoïne. Puis l'isoniazide et l'acide para-amino-salicylique furent associés et en quatre jours, le taux sanguin s'éleva à 300 µ g/ml et les signes cliniques d'intoxication : nystagmus, ataxie furent observés. L'arrêt de l'isoniazide et de l'acide para-amino-salicylique entraîne un retard à la normale du taux sanguin. L'adjonction de l'adide para-amino-salicylique potentialise les effets de l'isoniazide.

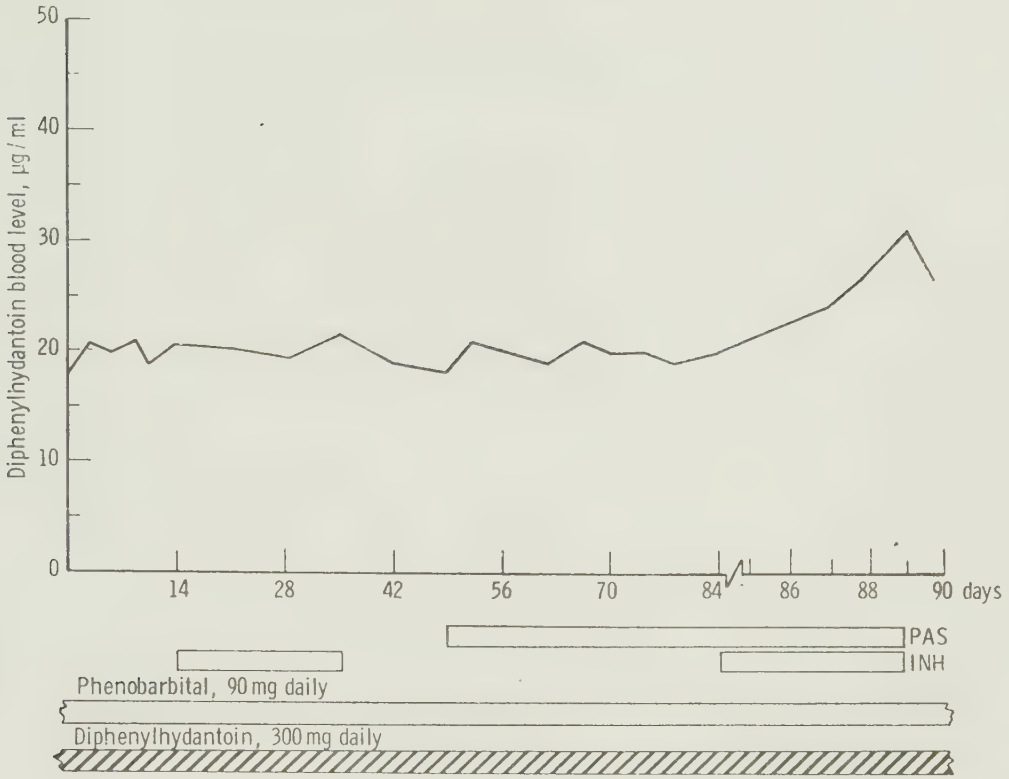


Fig. 6. The graph illustrates the diphenylhydantoin blood levels in a nontuberculous epilpetic patient who had received diphenylhydantoin and phenobarbital daily for several years without toxic effect. It was stable around 20 µg. per milliliter while the patient was taking only diphenylhydantoin and phenobarbital. After addition of INH or PAS alone, no change occurred. However, a continuous rise of diphenylhydantoin blood level occurred when INH and PAS were given simultaneously with diphenylhydantoin.

2) - L'atteinte hépatique

L'atteinte hépatique selon Roseman représente un facteur favorisant par diminution de la tolérance à la diphénylhydantoïne. Le foie est responsable des transformations métaboliques de nombreux médicaments puisqu'il renferme la plupart des enzymes capables de les réaliser.

Les troubles de parahydroxylation d'origine hépatique ont été démontré par Kutt et Coll. chez deux malades. Le premier était traité depuis quatre ans par 300 mg de diphénylhydantoïne associés, depuis deux ans à 80 mg de phénobarbital, lorsqu'il présenta une intoxication à la fois au diphénylhydantoïne (dont le sanguin atteignait 85 µg/ml et au phénobarbital en même temps que se développait une cirrhose étylique. Le second malade, traité depuis quatre ans par 300 mg de diphénylhydantoïne et 500 mg de mysoline présenta une intoxication transitoire par la diphénylhydantoïne évoluant de pair avec une hépatite ictérigène et disparaissant avec elle.

La coexistence d'une atteinte hépatique et des troubles neurologiques a été observée par Boudin et Coll. dans leur première observation. Il s'agissait d'un ictère avec élévation des trausaminases (SGOT : 1200 U - S.G.P.T. 750 U) et à la fonction biopsie hépatique des images d'hépatite avec cholostase importante. Elle fut également notée dans notre observation où l'atteinte a été confirmée par l'étude histologique. Les perturbations hépatiques quelle qu'en soit l'étiologie, semblent bien représenter un facteur favorisant très important dans le développement de l'intoxication à la diphénylhydantoïne.

3) - Les facteurs génétiques

Des facteurs génétiques peuvent également intervenir et ont été mis en évidence par Henn Kutt (7) qui étudie le cas d'un jeune de 24 ans (W. J), les fonctions hépatiques normales à qui on prescrit pour la première fois de la diphénylhydantoïne : 300 mg soit 3,8 mg par kg.

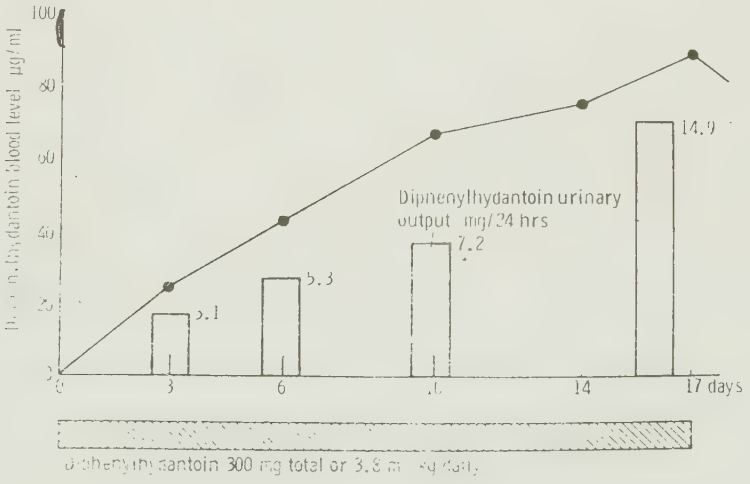


Fig. 1. Curve represents diphenylhydantoin levels in blood of patient W.J. while taking 300 mg. daily. The bars represent the urinary output of unmetabolized drug in mg. per twenty-four hours. The blood level reached 87 mg. per milliliter.

Au bout de trois semaines, il développa un syndrome toxique avec ataxie, nystagmus, bradypsychie qui disparaît dès qu'on interrompt le traitement mais réapparait quand la diphénylhydantoïne est donnée même seule. Les taux sanguins augmentent progressivement pour atteindre 87 µg/ml au bout du quatorzième jour (cf. courbe), l'élimination urinaire : 1 H mg/24 H.

D'autres sujets reçurent comme W. J. une dose de 4 mg/kg/jour de diphénylhydantoïne.

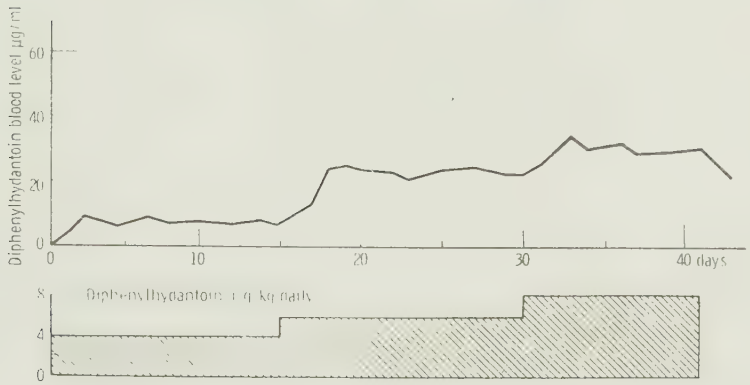


Fig. 3. Curve represents the diphenylhydantoin levels in blood of average normal individual receiving various amounts of drug. The normal individual can increase his capacity to metabolize diphenylhydantoin. The blood level stabilizes and no continuous accumulation of unmetabolized drug occurs when dosage is increased.

Au bout de quelques jours, les taux sanguins devinrent stables entre 4 à 8 µg par ml. Quand on augmente la posologie de 4 à 8 mg/kg/jour, les taux sanguins s'élèvent et se stabilisent de nouveau quelques jours après. Même avec une dose de 8 mg par kg et par jour, aucune élevation progressive ne fut observée.

L'accumulation continue de la diphénylhydantoïne non métabolisé, sans stabilisation des taux sanguins, même avec une posologie faible suggère une incapacité de métaboliser la prise quotidienne de la diphénylhydantoïne. La diminution de la posologie entraîne un retour à la normale puisque la capacité de la parahydroxylation ne se trouve plus dépassée en prenant 100 mg de diphénylhydantoïne soit 1,4 mg/kg, le taux sanguin s'élève à 9 µg et reste à ce chiffre au-delà de trois semaines.

L'étude de la famille de ce patient montre que le père ainsi que deux de ses frères métabolisaient normalement la diphénylhydantoïne. Sa mère et un de ses frères avec une dose de 3,5 mg/kg développèrent au bout de la deuxième semaine un syndrome d'intoxication avec nystagmus, vertige et vision trouble avec des taux sanguins respectifs de 30 µg/ml et de 25 µg/ml.

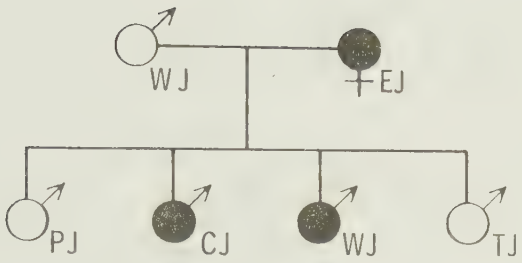


Fig. 7. Father and 2 siblings adequately metabolized diphenylhydantoin. Patient W. J., his brother C.J., and their mother demonstrated a low ceiling capacity of metabolic mechanism for this drug.

Le malade, son frère et sa mère témoignent d'une incapacité génétique à augmenter l'activité enzymatique à la parahydroxylation de la diphénylhydantoïne.

Ce patient W.J. ne développa une intoxication au phénobarbital et au méphobarbital pris à part, bien que ces derniers induisent aussi la parahydroxylation du phénol. Ceci suggère donc que le facteur enzymatique qui était déficient chez ce malade était compris dans la parahydroxylation du phénol de la structure de la diphénylhydantoïne.

Cette déficience, qui est une diminution de l'activité enzymatique, semble être génétique.

4) - Rôle du terrain constitutionnel

La réponse des individus à une substance active peut varier en fonction de toute une série de conditions biologiques. Le poids corporel, l'âge, le sexe peuvent intervenir de même que la race. On a remarqué chez

les Japonais : 90 % d'inactivateurs rapides

les Européens : 50 % d'inactivateurs rapides
50 % d'inactivateurs lents

les Noirs : 35 % d'inactivateurs rapides
65 % d'inactivateurs lents

L'atteinte hépatique : cirrhose, hépatite infectieuse, ainsi qu'une déficience enzymatique doivent faire diminuer la posologie de la diphénylhydantoïne. Pour Kutt, il est vraissemblable que la production des

facteurs enzymatiques du foie dans la parahydroxylation de la diphénylhydantoïne est déterminée par de nombreuses conditions telles que :

- l'état nutritionnel,
- un déficit vitaminique et dans le domaine de troubles caractériels, un déficit en acide folique a été envisagé par certains auteurs,
- enfin, l'état fonctionnel des cellules hépatiques.

INTERET THEORIQUE

Ces faits représentent un nouvel exemple d'interférence-médicamenteuse.

L'action de deux produits prescrits de façon concommitente peut ne pas correspondre aux effets qu'ils entraînent isolément. Des perturbations de leur action principale peuvent survenir, ce qui implique dans certains cas, une surveillance rigoureuse.

Le phénobarbital associé aux anticoagulants entraînent par induction enzymatique une diminution de l'activité des anticoagulants et une hypocoagulabilité de quelques jours après arrêt du phénobarbital.

Les anticoagulants associés au diphénylhydantoïne déterminent une une altération des liaisons protidiques, une induction enzymatique, une augmentation de la demi-vie ; d'où une augmentation de l'action des anticoagulants, incitant à la prudence dans ce domaine.

La phénylbutazone par déplacement des liaisons peptidiques retarde la métabolisme des antivitamines K.

Nous reportons un tableau établi par P. VIARS qui schématise de façon remarquable les interférences entre les hydantoïnes et diverses substances associées, et qui démontre l'importance croissante des accidents dus à l'incompatibilité ou à l'interférence des substances médicamenteuses.

Nom commun substances étudiées a	Nom commun substances associées b	Nature de l'interférence Mécanisme d'action	Influence clinique éventuelle	remarques et traitement éventuel
Hydantoïne	+ anesthésiques généraux halogènes	antagonisme	↙ action bathmotrope positive de b	
	+ anticoagulants	inhibition enzymatique (↗ taux sanguin a et b)	↗ action a et b	
	+ antidépresseurs tricycliques	induction enzymatique	↙ activité et toxicité de a	
	+ aplasiants médullaires	potentialisation	↗ myélotoxicité	associations à éviter
	+ arythmisants	antagonisme	↙ action bathmotrope positive de b	
	+ chlorpromazine	potentialisation	↗ action de a	
	+ cholestyramine	inhibition	↗ activité de a	↙ doses de a
	+ corticostéroïdes	induction enzymatique	↙ effets de b	↗ doses de b
	+ cyclosérine	taux sanguin de a	↗ activité et toxicité de a	↗ doses de a
	+ digitaliques	antagonisme	↙ actions bathmotrope et inotrope positives de b	
	+ disulfiram	inhibition enzymatique	↗ effets de b	

Nom commun substances étudiées a	Nom commun Substances associées b	Nature de l'interférence Mécanisme d'action	Influence clinique éventuelle	remarques et traitement éventuels
Hydantoïne	**+ INH 0**	**Induction enzymatique**	**↗ action et toxicité de a**	
	+ INH	Inhibition enzymatique	↗ effets de a	
	+ méthylphénidate	Potentialisation	↗ effets de la toxicité de a	
	+ PAS + INH	Inhibition enzymatique ↗ du taux sanguin de a	↗ activité et toxicité de a	↙ doses de a
	+ phénobarbital	Induction enzymatique du ↓ taux sanguin de b	↙ action de a	difficultés d'adaptation des doses
	+ phénylbutazone	Inhibition enzymatique	↗ effets de a	↙ doses de a
	+ phényramidol	Inhibition enzymatique	↗ action de a	↙ doses de a
	+ sulfamides	synergie	↗ myélotoxicité	association à éviter
	+ sulfthiame	potentialisation	↗ actions de a	↙ doses de a
	+ Sulfaphénarole	Inhibition enzymatique	↗ actions de a	↙ doses de a

Tableau relevé : p. 145, p. 146. LES INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES DE P. VIARS.

INTERET PRATIQUE

LA PREVENTION DES ACCIDENTS.

Les épileptiques qui reçoivent de la diphénylhydantoïne et qui sont traités par anti-tuberculeux doivent être étroitement surveillés pour dépister lors de la deuxième ou troisième semaine les premiers signes d'une intoxication éventuelle par diphénylhydantoïne. Dès que ceux-ci apparaissent, on doit diminuer la posologie jusqu'à disparition des anomalies et obtention d'un taux sanguin normal (8 à 10 µ g/ml). Il est en pratique nécessaire de réduire préventivement la posologie de l'hydantoïne à 100 mg par jour par exemple, lorsque, chez un comitial, force est d'utiliser l'un ou l'autre des anti-tuberculeux rappelés.

Chez les "inactivateurs lents" de l'isoniazide il est préférable d'éviter cette association, l'inhibition du métabolisme du diphénylhydantoïne étant d'autant plus importante que la concentration de l'isoniazide est plus grande.

Il faut aussi être prudent chez les sujets qui ont des fonctions hépatiques perturbées : les cirrhotiques, les malades qui ont eu une hépatite virale.

L'association isoniazide, acide para-amino-salicylique ou cyclosérine n'est pas recommandée chez ces malades du fait de leur synergie : l'action de l'isoniazide dépasse, du fait de la présence d'un des deux autres anti-tuberculeux, la résultante d'une simple addition d'effets.

CONCLUSIONS

Les accidents neurologiques de la diphénylhydantoïne apparaissent avec une fréquence remarquable chez les sujets soumis simultanément à un traitement par antibiotiques anti-tuberculeux. Cette fréquence est évaluée à environ 10 % des cas.

L'atteinte neuro-psychique est pratiquement toujours isolée ; l'ataxie l'incoordination cérébelleuse, le nystagmus, les troubles de la conscience sont les manifestations essentielles. Ces troubles régressent en quelques jours après arrêt ou même seulement réduction de la posologie de la diphénylhydantoïne.

Les médicaments anti-tuberculeux responsables sont essentiellement l'isoniazide, l'acide para-amino-salicylique et la cyclosérine.

Les troubles métaboliques responsables de l'élévation du taux sanguin de l'hydantoïne sont représentés par un défaut de para-hydroxylation, réaction qui est effectuée dans le foie, et qui est inhibée par les médicaments anti-tuberculeux.

Certains facteurs favorisants peuvent expliquer que les troubles cliniques ne soient observés que dans 10 % des cas. Parmi ces facteurs, sont au premier plan les caractères du métabolisme individuel de l'isoniazide, l'existence d'une atteinte hépatique, l'éventualité d'un déficit enzymatique d'origine génétique.

BIBLIOGRAPHIES

1 - BOUDING, PEPIN G., DECROIX G., VERNANT J.C.
Intoxication par la diphénylhydantoïne déclenchée par un traitement anti-tuberculeux (à propos de deux observations).
annales de médecine interne, 1971, 122, 855-860

2 - KUTT H., BENNAM R., DE HEDJA H., VEREBELY K.
Diphényl-hydantoïn intoxication. A complication of Isoniazid therapy
Amer. Rev. Resp. Diseases. 1970, 101-377

3 - KUTT H., VEREBELY K., Mc DOWELL F.H.,
Inhibition of diphenylhydantoin metabolism in rats and in rat livee microsomes by anti-tubercular drugs.
Neurology 1968, 18-706

4 - KUTT H., WINTERS W., KOKENGE R., Mc DOWELL F.H.,
Diphenylhydantoin metabolism, blood levels and toxicity
archives of neurology 1964, 11-642

5 - KUTT H., WINTERS W., Mc DOWELL F.H.
Depression of parahydroxylation by anti-tuberculosis chemotherapy
Neurology 1966, 16-594

6 - KUTT H., WINTERS W., SCHERMAN R., Mc DOWELL R.H.
Diphenylhydantoin and phenobarbital toxicity. The role of liver disease. Archives of Neurology 1964, 11,649

7 - KUTT H., WOLK M., SCHERMAN R., Mc DOWELL F.H.
Insufficient parahydroxylation as a cause of diphenylhydantoin toxicity
Neurology 1964, 14-542

8 - MANIGAND G., THIEBLOT Ph., et DEPARIS M.
Accidents de la diphénylhydantoïne induits par les traitements anti-tuberculeux.
La presse médicale 1971, 79-815

9 - MURRAY F.J.
Outbreak of unexpected reactions among epileptics taking isoniazid
American review respiration diseases 1962, 86-729

10 - ROSEMAN E.
Dilantin toxicity clinical and electroence phalographic study
Neurology 1961, 11-912

11 - VIARS P. et SEEBACHER J.
Interférences médicamenteuses. Risques thérapeutiques et incompatibilités 1971. Librairie Arnette. Paris

12 - YAHR M.D., SCIARRA D., CARTER S., MERRITTH H.
Evolution of standard anti-convulsivant therapy in three hundred nineteen patients
Journal American Medical association 1952, 150-663

TABLES DES MATIERES

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - OBSERVATION PERSONNELLE

IV - LES ACCIDENTS NEUROLOGIQUES DE LA DIPHENYLHYDANTOINE

V - LES ACCIDENTS NEUROLOGIQUES AU COURS DES TRAITEMENTS ANTI-TUBERCULEUX CHEZ DES SUJETS SOUMIS A LA DIPHENYLHYDANTOINE

VI - LES MEDICAMENTS ANTI-TUBERCULEUX RESPONSABLES

VII - LA PREUVE DE L'INTOXICATION PAR LA DIPHENYLHYDANTOINE

VIII- LES PROBLEMES PATHOGENIQUES

IX - INTERET. THEORIQUE, INTERET PRATIQUE

X - CONCLUSIONS

XI - BIOBLIOGRAPHIES

Vu,le Président de Thèse

M. le Professeur

MANIGAND

Vu,le Doyen de la Faculté

COCHIN-PORT-ROYAL

M. le Professeur DELBARE

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET